



Percutaneous ethanol injections in the treatment of nodular thyroid disease – fourteen years of experience

Lidia Liwińska, Aldona Kowalska

Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Summary

Surgery, radioactive iodine, and suppressive doses of L-thyroxine are commonly used in the treatment of benign nodular thyroid disease, with the best results achieved with surgery. However, recent advances in cytological diagnostic methods enable patients to choose alternative therapies if there are some contraindications or there is no agreement for surgery. Over past 14 years percutaneous ethanol injections (PEI), used in the past as a therapy for liver, kidney, parathyroid and adrenal cortical tumors, have been developed as an alternative method in the management of thyroid nodules.

This paper reviews the investigations of a number aspects of PEI in the treatment of thyroid nodules reported in the literature. The evidence demonstrate that PEI is effective in the case of both solid non-toxic and autonomously functioning toxic nodules as well as cystic nodules. In

majority of cases restore normal serum fT₄, fT₃ and TSH concentrations and shrink the tumor volume. The method seems to be safe and generally well tolerated by the patients. However, the current research base on the efficacy and PEI-associated risks is still inadequate to determine definitively its role as a standard treatment of benign nodular thyroid disease. For example, there is no detailed data comparing the results of treatment with PEI to standard treatment with radioactive iodine and L-thyroxine. Despite it, we conclude that PEI is a valuable method that earned recognition among other methods of the thyroid nodules treatment.

(Pol J Endocrinol 2005; 1(56): 83-89)

Key words: nodular thyroid disease, surgery, radioiodine, L-thyroxine, percutaneous ethanol injection

Przezkórne wstrzyknięcia etanolu w leczeniu guzkowej choroby tarczycy, 14 lat doświadczeń

Lidia Liwińska, Aldona Kowalska

Holycross Cancer Center, Kielce

Streszczenie

W pracy omówiono rolę przezkórnych wstrzyknięć etanolu jako alternatywnej metody leczenia guzkowej choroby tarczycy. Zwrócono uwagę, iż na rozwój wola guzowego wpływają poza TSH i podażą jodu, inne czynniki takie jak palenie papierosów, czy alkohol. Radykalnym sposobem leczenia wola guzowego jest zabieg operacyjny. Postęp w diagnostyce cytologicznej pozwala zaproponować chorym inne metody leczenia. Należą do nich: jod radioaktywny, stosowanie tyroksyny a także od 1990r przezkórne wstrzyknięcia etanolu.

Metodę wstrzyknięć etanolu stosowano uprzednio w leczeniu pierwotnych raków wątroby, przerzutów nowotworowych do wątroby, gruczołaków przytarczyc, gruczołaków kory nadnerczy produkujących nadmiar aldosteronu czy guzów nerki. Przed 14 laty Livraghi zastosował tę metodę w leczeniu autonomicznych nadczynnych guzów tarczycy. Obecnie przezkórne wstrzyknięcia etanolu stosowane są zarówno w przypadkach guzów litych nietoksycznych, nadczynnych jak i zmian torbielowatych tarczycy. Leczenie prowadzi do zmniejszenia rozmiarów guza a także ustępowania

nadczynności tarczycy. Jest metodą bezpieczną i dobrze tolerowaną. Dotychczas opublikowano niewiele randomizowanych badań porównujących leczenie metodą wstrzyknięć etanolu ze standardowym leczeniem obejmującym terapię jodem radioaktywnym i stosowaniem tyroksyny. Wieloletnie doświadczenie szeregu ośrodków stosujących tę metodę upoważnia do uznania przezkórnych wstrzyknięć etanolu za wartościową metodę leczenia guzkowej choroby tarczycy.

(Endokrynol Pol 2005; 1(56): 83-89)

Słowa kluczowe: guzkowa choroba tarczycy, operacja tarczycy, jod radioaktywny, tyroksyna, przezkórne wstrzyknięcia etanolu



Lidia Liwińska
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce
tel/fax: 041 367 41 86
e-mail: lidiali@onkol.kielce.pl

Pojęcie guzkowej choroby tarczycy obejmuje obecność zarówno pojedynczego guza jak i mnogich zmian guzowatych w gruczole tarczowym, przebiegających ze stanem wyrównanej czynności tarczycy lub nadczynności [1]. Stan ten określany bywa mianem wola guzowatego nietoksycznego lub nadczynnego, zawierającego guzy lite lub torbielowate. Częstość występowania zmian guzowatych w gruczole tarczowym zależy przede wszystkim od podaży jodu i przedziału wiekowego ocenianej populacji, a także od płci, palenia papierosów oraz innych czynników np. spożycia alkoholu [2, 3]. W krajach o dostatecznej podaży jodu u dorosłych stwierdza się badaniem palpacyjnym obecność guza tarczycy w odsetku 4-7% (1,5,6). Metodą ultrasonograficzną wykrywa się w tej populacji zmiany ogniskowe znacznie częściej, bo aż u 30-67% badanych [6, 7, 8]. Odsetek ten odpowiada częstości zmian guzowatych stwierdzanych badaniem autopsyjnym [6, 7, 8]. W badaniu Whickham, dotyczącym Wielkiej Brytanii, stwierdzono badaniem palpacyjnym guz tarczycy u 15,5% badanych, z przewagą kobiet w stosunku do mężczyzn jak 4,5:1 (1,8,9). W populacji duńskiej wykryto palpacyjnie obecność guzów tarczycy u 9,8% badanych na obszarze łagodnego niedoboru jodu i aż u 14,6% na obszarze umiarkowanego niedoboru [10]. Wzbogacenie badania o metodę ultrasonograficzną pozwoliło zwiększyć odsetek wykrytych zmian ogniskowych do odpowiednio 15% i 22,6% [10]. W badaniu Framingham, Massachusetts, obejmującym populację dostatecznie zaopatrzoną w jod, palpacyjne guzy tarczycy stwierdzono tylko u 1% dorosłych w przedziale wiekowym 30-59 lat. W populacji tej nowe guzy pojawiają się z częstością 1 na 1000 w ciągu roku [11]. Część autorów sugeruje, że palenie papierosów działając wolotwórczo zwiększa częstość zmian ogniskowych w gruczole tarczowym [2, 3]. Interesujące jest spostrzeżenie dotyczące wpływu nadmiernego przewlekłego spożycia alkoholu na gruczoł tarczowy. Stan ten wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania wola i zmian guzowatych, prawdopodobnie w następstwie bezpośredniego toksycznego wpływu alkoholu na gruczoł tarczowy [12, 13].

Diagnostyka guzkowej choroby tarczycy polega na ocenie zarówno czynności tarczycy jak i morfologii zmian [1, 7]. Do oceny czynności służy badanie stężenia TSH i fT4 w surowicy krwi oraz w wybranych przypadkach także badanie stężenia fT3 [1, 5, 8]. Z uwagi na możliwość współistnienia autoimmunologicznej choroby tarczycy pomocne jest oznaczenie przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i przeciw tyreoglobulinie (anty-Tg) [5]. W piśmiennictwie doradza się także badanie stężenia kalcytoniny w przypadkach pojedynczych guzów tarczycy, z uwagi na 3% ryzyko występowania raka rdzeniastego w tego typu zmianach [3, 14].

Najszerze zastosowanie w diagnostyce guzkowej choroby tarczycy znajduje ultrasonografia. Badanie usg pozwala nie tylko wykryć zmiany ogniskowe w gruczole tarczowym, ale także określić ich wielkość, charakter (normo-, hypo-, hyperechogeniczne), budowę (lite, torbielowate, litotorbielowate) i lokalizację, a także stopień i rozkład unaczynienia oraz wytypować zmiany do badania cytologicznego [5, 16]. W długoterminowej obserwacji umożliwia także ocenę skuteczności leczenia [5, 16].

Dokładna ocena zmian morfologicznych opiera się na badaniu cytologicznym możliwym dzięki biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) [1, 5, 8].

Scyntygrafia tarczycy, stosowana powszechnie w przeszłości, nie znajduje współcześnie szerokiego zastosowania. Zalecana jest głównie u chorych z podejrzeniem gorącego guza autonomicznego. Wykazano, że około 5% guzów pojedynczych to guzy gorące, 10% guzy ciepłe i 85% guzy zimne [9, 15].

Tomografia komputerowa (CT) i rezonans magnetyczny (MRI) nie są stosowane rutynowo, mogą być jednak przydatne do oceny stopnia zwężenia tchawicy i diagnostyce wola zamostkowego. Badanie pojemności oddechowej płuc jest uzasadnione u chorych z wolem zamostkowym i zwężającym tchawicę [8].

Leczenie guzkowej choroby tarczycy opiera się tradycyjnie na: leczeniu operacyjnym, radiojodoterapii i stosowaniu tyreoksyny. Od niedawna, od 1990r stosowane są także przezskórne wstrzyknięcia stężonego etanolu do guzów tarczycy.

Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest zmiana złośliwa lub podejrzana w badaniu cytologicznym oraz nieprawidłowe stężenie kalcytoniny, a także kliniczne cechy złośliwości guza. Należą do nich: wzmożona spoistość, powiększone regionalne węzły chłonne i chrypa wynikająca z porażenia strun głosowych. Leczenia operacyjnego wymagają także przypadki niediagnostycznych powtarzanych biopsji lub wytworzenie zmian guzowatych i powiększanie się guzów w czasie leczenia tyreoksyną oraz zwężenie tchawicy i wole zamostkowe [17]. Operacja tarczycy jest uznaną skuteczną metodą leczenia łagodnej guzkowej choroby tarczycy. Prowadzi do szybkiego odbarczenia tchawicy, usunięcia wszystkich guzów i tkanki leżącej zamostkowo. Umożliwia także uzyskanie materiału do badania histologicznego [1, 5, 18]. Wiąże się jednak z ryzykiem śmiertelności okołooperacyjnej wynoszącym <1%, porażenia strun głosowych w odsetku 1-2% czy niedoczynności przytarczyc u 0,5-5% operowanych [1, 8]. Niedoczynność tarczycy i wole nawrotowe pojawiają się w odsetku zależnym od rozległości zabiegu i wyspecjalizowania ośrodka. Wskaźnik nawrotu w ośrodku specjalistycznym nie powinien przekraczać 10% po upływie 10 lat od operacji [1]. Leczenie

operacyjne jest metodą najbardziej kosztowną, wymagającą hospitalizacji.

Leczenie radiojodem wprowadzono w 1940r. Metoda ta opiera się na wykorzystaniu działania promieniowania β , emitowanego przez zaabsorbowany w tkance tarczycowej izotop ^{131}I . Energia emitowanych elektronów prowadzi do powstania wolnych rodników, uszkodzenia struktury DNA i śmierci komórki. Dodatkowo wywołuje obliterację naczyń krwionośnych i zapewne także indukuje apoptozę. W następstwie leczenia dochodzi do powolnego zaniku narządu [19, 20, 21]. Radiojodoterapia jest wysoce efektywna w leczeniu nadczynności tarczycy. Po zastosowaniu pojedynczej dawki radiojodu można spodziewać się ustąpienia nadczynności średnio w 90% przypadków wola guzowatego nadczynnego. Uzyskanie stanu eutyreozy następuje zwykle po upływie kilku miesięcy [22]. Równocześnie odnotowuje się zmniejszenie rozmiarów wola o 17-42% po upływie 12 miesięcy i dalsze zmniejszanie o 50-60% po upływie 3-5 lat [20, 21, 22]. Naturalnym następstwem leczenia radiojodem jest niedoczynność tarczycy stwierdzana u 10% leczonych w ciągu 5 lat. U 1-2% chorych można spodziewać się w 2-6 dniu po leczeniu popromiennego zapalenia tarczycy. Należy także liczyć się z ryzykiem przejściowego powiększenia gruczołu i nasilenia objawów uciskowych, trwających kilka, najwyżej 14 dni po leczeniu [21]. Po przebytym leczeniu radiojodem guzkowej choroby tarczycy może wystąpić nadczynność tarczycy w mechanizmie indukowania autoimmunologicznej choroby tarczycy tzw. Grave's like disease [22, 23]. Zaletą radiojodoterapii jest możliwość stosowania w warunkach ambulatoryjnych. Hospitalizacja konieczna jest tylko u chorych w ciężkim stanie ogólnym, w przypadkach ryzyka kardiologicznego i nasilonych objawów ucisku na tchawicę. Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia jest ciąża i okres karmienia piersią [21]. Leczenie radiojodem znajduje zastosowanie - jako alternatywa dla operacji - w leczeniu wola guzowatego nietoksycznego. Zalecane jest u chorych starszych, z objawami ucisku na tchawicę i obecnością schorzeń internistycznych mogących być przyczyną powikłań okołoperacyjnych [24].

Leczenie tyroksyną jest najprostszą metodą leczenia wola guzowatego nietoksycznego. Opiera się na wykorzystaniu hamującego wpływu tyroksyny na wydzielanie TSH i w tym mechanizmie wyłączeniu głównego czynnika wzrostowego tarczycy [1, 25, 26]. Jest to metoda tania, stosowana w warunkach ambulatoryjnych. Skuteczność leczenia jest niewielka [1, 25, 27]. Wyraża się jedynie spowolnieniem wzrostu guzów tarczycy i zapobieganiem tworzenia nowych zmian guzowatych. Po odstawieniu tyroksyny dochodzi zwykle do powiększania guzów. Leczenie może wiązać się z niekorzystnym wpływem tyroksyny na kości i serce [8, 28, 29]. Stosowanie tyroksyny ma wartość

kontrowersyjną [8, 30]. Żaden z przedstawionych sposobów leczenia nie jest doskonały, dlatego zrozumiałe zainteresowanie wzbudziła metoda przezskórnych wstrzyknięć etanolu do guzów tarczycy opisana po raz pierwszy w 1990 przez Livraghi i współautorów [31].

Leczenie guzów tarczycy metodą wstrzyknięć etanolu, wskazania

Leczenie metodą wstrzyknięć etanolu stosowano w przeszłości w leczeniu pierwotnych lub wtórnych guzów wątroby, gruczolaków przytarczyc, gruczolaków kory nadnerczy produkujących nadmiar aldosteronu i guzów nerki [34, 35, 36, 37, 38, 39]. W przypadkach chorób tarczycy pierwotnie zastosowano etanol u chorych z autonomicznymi guzami tarczycy [8, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. Obecnie stosowany jest zarówno w przypadkach guzów litych nietoksycznych [4, 48, 47, 49, 50, 51] i nadczynnych jak i zmian torbielowatych [8, 52, 53]. Warunkiem zakwalifikowania do leczenia jest uzyskanie łagodnego obrazu cytologicznego w badaniu BACC.

Działanie etanolu w tkankach

Metoda opiera się na wykorzystaniu wywołwanego przez podany miejscowo do guza stężony etanol zjawiska dehydratacji i martwicy koagulacyjnej oraz lokalnej zakrzepicy drobnych naczyń i martwicy krwotocznej [32, 33]. Wstrzyknięcie etanolu nie prowadzi do zniszczenia wszystkich komórek pęcherzykowych. Obok ognisk martwicy pozostają porozrywane i porozdzielane obrzękiem śródmiąższowym struktury pęcherzykowe. W otoczeniu leczonych guzów dochodzi do gromadzenia się olbrzymich komórek wielojądrzastych i reakcji ziarniniakowej. W wyniku tego tkanka guza jest stopniowo zastępowana przez bliznowaciejącą tkankę ziarninową [32, 33].

Technika leczenia metodą przezskórnych wstrzyknięć etanolu

Wstępnym etapem jest obliczenie objętości guza, a następnie oszacowanie całkowitej objętości etanolu na kurację. Leczenie, możliwe do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych, polega na kontrolowanym ultrasonograficznie przezskórnym wstrzyknięciu do centralnej części guza tarczycy stężonego etanolu [44, 54]. Wg Farmakopei Polskiej IV jest to stężenie 96%, w publikacjach autorów włoskich stężenie 95% [4, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 54], w publikacjach duńskich 98% lub 99% [49]. W obrazie usg etanol uwidacznia się podczas wstrzykiwania jako hiperechogenna zmiana, która szybko rozprzestrzenia się w postaci drobnych rozproszonych hiperechogennych obszarów. Wskazuje to na rozmieszczanie się etanolu

w obrębie guza [33]. W przypadku guzów litych pretoksycznych i toksycznych, autonomicznych w badaniu scyntygraficznym, zaleca się całkowitą dawkę odpowiadającą 1-2 ml etanolu /ml objętości guza. Dawka ta podawana jest w kilku lub kilkunastu (od 2 do 12) wstrzyknięciach, najczęściej 2 do 4 [40, 55]. W przypadku guzów litych zimnych scyntygraficznie stosowano we wstrzyknięciu objętość etanolu odpowiadającą średnio 21% objętości guza, a leczenie powtarzano 2-6 krotnie [49]. Całkowita dawka wynosiła około 1,3 ml etanolu /ml objętości guza [4]. Leczenie stosowane jest zwykle 1 lub 2 razy w tygodniu, wyjątkowo co 4 tygodnie [56].

Z uwagi na towarzyszący wstrzyknięciom ból zaleca się przed leczeniem zażycie 1 g paracetamolu albo 1 g kwasu salicylowego doustnie lub lokalne znieczulenie 1 ml lignocainy [50].

W przypadku zmian torbielowatych etanol podawany jest po uprzedniej ewakuacji zawartości torbieli. Objętość wstrzykiwanego etanolu odpowiada $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ ewakuowanej objętości [5]. Etanol pozostaje w guzie [52, 53] lub jest reaspirowany po 5 minutach [52]. Leczenie torbieli jest zwykle bezbolesne. Obecność torebki włóknistej torbieli zabezpiecza przed przenikaniem etanolu do otaczającej tkanki i wystąpieniem bólu [52, 53].

Wyniki leczenia

Wyniki leczenia zależą od rodzaju guza i jego średnicy. W przypadku guzów autonomicznych pretoksycznych tzn. przebiegających z subkliniczną nadczynnością tarczycy normalizację stężenia TSH uzyskuje się u wszystkich chorych po 3 miesiącach od przebytego leczenia. W tym czasie równocześnie zmniejsza się objętość guzów o 21% – 80% w stosunku do objętości wyjściowej [42, 43, 54, 44, 45]. Najkorzystniejsze wyniki uzyskuje się u chorych z guzami o średnicy nie przekraczającej 3 cm, lub objętości poniżej 15-20 ml [33, 57]. W przypadku guzów toksycznych odsetek ustępowania nadczynności tarczycy narasta w miarę upływu czasu. Po 3 miesiącach dotyczy 35% leczonych, a po upływie 12 miesięcy aż 52-80% [42, 43, 54, 44, 45]. Kontrolne badanie ultrasonograficzne wzbogane o kolor-Doppler wykazuje postępujące zmniejszanie przepływu krwi wewnątrz guza, aż do jego zaniku po upływie 6-12 miesięcy [54, 44, 54]. Równocześnie objętość guzów zmniejsza się o 33-47% po upływie 12 miesięcy od przebytego leczenia. Podejmowano także próby zastosowania przezskórnych wstrzyknięć etanolu przed planowaną radiojodoterapią w przypadkach nadczynnych guzów tarczycy o średnicy powyżej 4 cm [55]. Uzyskano istotnie większą redukcję objętości guza i ustąpienie miejscowych objawów uciskowych w porównaniu z monoterapią radiojodem. Poprzedzające leczenie pozwoliło także istotnie zmniejszyć dawkę radiojodu [55].

U chorych z guzami nietoksycznymi uzyskano średnio zmniejszenie objętości guza o 47% po upływie 12 miesięcy od przebytego leczenia [4, 49]. W oparciu o kwestionariusz oceniający subiektywne objawy uciskowe, odnotowano zmniejszenie dolegliwości u 56% leczonych [49]. W tej grupie chorych podejmowano także próby leczenia uwzględniającego zwiększenie ilości wstrzyknięć do 12 sesji. Nie wpłynęło to jednak na poprawę wyników [50]. Efekt leczniczy w przypadku guzów nietoksycznych, podobnie jak w przypadku guzów toksycznych, jest najkorzystniejszy w odniesieniu do guzów o średnicy ≤ 3 cm (8) lub objętości < 15 ml, wg innych autorów o objętości < 20 ml [8, 33].

Dane dotyczące wyników leczenia torbieli tarczycy metodą wstrzyknięć etanolu są z reguły pomyślne. Wykazano, że leczenie to zawsze prowadzi do zmniejszenia rozmiarów guza lub torbieli, a całkowite wyleczenie, wyrażające się brakiem płynu w guzie tarczycy po 12 miesiącach od przebytego leczenia, można osiągnąć w 35% przypadków [52]. W innym opracowaniu natomiast uzyskano zmniejszenie objętości torbieli u 61-95% z grupy 214 leczonych [8]. Porównanie skuteczności leczenia torbieli tarczycy metodą wstrzyknięć etanolu z aspiracją płynu, wstrzyknięciami hydrochloru tetracykliny czy izotonicznego roztworu soli [52, 51, 59, 64, 60] wskazuje na przewagę wstrzyknięć etanolu nad innymi metodami [8, 59, 60, 61, 62, 63, 64]. Część autorów uważa, że wobec korzystnych wyników leczenia, można uznać tę metodę za postępowanie z wyboru u chorych z torbielami tarczycy [53, 64].

Zaletą metody w przypadkach guzów nadczynnych jest możliwość leczenia w stanie nadczynności tarczycy. W przeciwieństwie do operacji tarczycy, wstępne przygotowanie tyreostatykiem, nie jest z reguły konieczne. Stosowanie przezskórnych wstrzyknięć etanolu może mieć także przewagę nad radiojodoterapią, ponieważ nie wymaga odstawienia leków p/tarczycowych przed rozpoczęciem leczenia [31]. Dzięki temu można uniknąć przejściowej tyreotoksykozy, której spodziewać się można po leczeniu (tab. 1).

Objawy uboczne

Objawy uboczne przezskórnych wstrzyknięć etanolu do litych guzów tarczycy stwierdza się stosunkowo często, ale zwykle są to objawy łagodne. Należy do nich przede wszystkim ból w czasie wstrzykiwania zgłaszany przez 95% leczonych [8]. Ból promieniuje do żuchwy, karku i śródpiersia [33]. Można go złagodzić stosując, jak wspomniano, niesterydowe leki przeciwzapalne lub lignokainę. Bolesność uciskowa szyi po leczeniu utrzymuje się przez 24-48 godz. Z powodu tych objawów część chorych rezygnuje z leczenia. U 2-8% leczonych występuje gorączka utrzymująca

Charakterystyka metody Method characteristics	Radiojodoterapia Radioiodine	Przezsłórne wstrzyknięcia etanolu Percutaneous ethanol injections
Wprowadzenie Introduction	1940	1990
Warunki leczenia Treatment conditions	Ambulatoryjne Outpatient	Ambulatoryjne Outpatient
Wstępne badanie cytologiczne Preliminary cytologic examination	Konieczne Necessary	Konieczne Necessary
Koszty leczenia Costs	Niskie Low	Niskie Low
Ilość aplikacji Number of therapy sessions	Jednorazowa Single	Wielokrotne Multiple
Tolerancja leczenia Tolerance	Dobra Good	Ból Pain
Uwarunkowanie jodochwytnością tarczycy Effect of thyroid uptake on the therapy outcome	Tak Yes	Nie No
Izolacja po leczeniu Avoid contact with other people	Tak Yes	Nie No
Leczenie kobiet ciężarnych Pregnancy	Przeciwwskazane Contraindicated	Brak danych No data

się przez kilka godzin, najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu [33]. W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Włoszech odnotowano w przypadkach autonomicznych guzów tarczycy u 2-5% leczonych przejściowe porażenie struny głosowej z dysfonią. Porażenie struny głosowej mogło wynikać z przedostania się etanolu poza torebkę guza lub ucisku szybko powiększającego się guza na nerwy krtaniowe [33, 40]. W większości przypadków porażenie struny miało charakter przejściowy. Tylko u jednego chorego utrzymywało się stale [33, 40]. Sporadycznym poważnym powikłaniem spowodowanym zapewne błędami w stosowaniu tej metody są krwaki i zakrzepica żyły szyjnej, będące następstwem uszkodzenia dużych naczyń [8, 33, 40]. Stwierdzano także zwłóknienie pozatarczycowe na skutek przedostawania się stężonego etanolu wzdłuż kanału igły [8, 33, 40].

Zwykle wstrzyknięcia etanolu do tkanki litej prowadzą do uwolnienia hormonów tarczycy do krwioobiegu [33]. Może to spowodować nasilenie objawów nadczynności. W pojedynczych przypadkach odnotowano znaczne nasilenie tyreotoksykozy z koniecznością zastosowania tyreostatyków. Nie wpłynęło to jednak na końcowy wynik leczenia [33]. Wstrzyknięcia etanolu wiążą się z uwolnieniem interleukiny 6 do krwioobiegu, zwykle po kilku minutach od podania [58]. Dochodzi także do przejściowego wzrostu stężenia tyreoglobuliny we krwi. Wzrost ten jest odnotowywany po pierwszych wstrzyknięciach i mniej wyraźny po kolejnych. Wynika to ze zmniejszania się ilości tkanki tarczycowej na skutek dokonującej się w guzie martwicy zakrzepowej [58]. U osób predysponowanych genetycznie może dojść do indukowania autoimmunologicznej choroby tarczycy podobnie jak po leczeniu radiojodem [5, 8, 65, 66].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem bezwzględnym do leczenia jest zmiana złośliwa i podejrzana o złośliwość w badaniu BACC oraz niediagnostyczny wynik badania cytologicznego. Względne przeciwwskazanie stanowią guzy o średnicy powyżej 3 cm lub objętości powyżej 20 ml, wole toksyczne lub nietoksyczne zawierające wiele guzów, guzy pozbawione torebki, oraz lokalizacja guza przy tylnej ścianie tarczycy - co stanowi trudność techniczną w przeprowadzeniu leczenia [8, 33].

Podsumowanie

Przezsłórne wstrzyknięcia etanolu uzyskały po 14 latach od wprowadzenia metody ważne miejsce wśród zachowawczych sposobów leczenia guzkowej choroby tarczycy. Szacuje się, że około 5% endokrynologów europejskich rutynowo stosuje tę metodę [8]. Podkreśla się jednak, że dotychczas dostępna jest niewielka ilość randomizowanych badań porównujących wyniki leczenia metodą wstrzyknięć etanolu ze standardowym leczeniem zachowawczym obejmującym radiojodoterapię i stosowanie tyroksyny [8].

Można spodziewać się, że analiza wyników badań porównawczych umożliwi bardziej precyzyjne określenie przydatności przezsłórnych wstrzyknięć etanolu w leczeniu guzkowej choroby tarczycy i zapewne przyczyni się do rozpowszechnienia tej metody.

Piśmiennictwo

- Hermus AR, Huysmans A. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998; 14: 1438-1446.
- Bertelsen JB, Hegedüs L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994; 4: 327-331.
- Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 661-666.
- Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV et al. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years experience. *Thyroid* 1997; 7: 699-704.
- Gietka-Czernel M., Jastrzębska H. Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Ośrodek Informacji Naukowej Polfa, Warszawa 2002: 1-247.
- Ezzat S, Sarti DA, Cain DR et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154:1838-1840.
- Kunert-Radek J, Nowe aspekty diagnostyki i przygotowania chorych z wolem do leczenia operacyjnego, *Chirurgia endokrynologiczna*. 61 Zjazd Towarzystwa Chirurgów Polskich, Gdańsk, 2003: 13-15.
- Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedek, Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives, *The Endocrine Society*, 2003; 24(1): 102-103.
- Tunbridge WM, Ewered DC, Hale K, Appleton D et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickam survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1977; 7: 481-493.
- Knudsen N, Perrild M, Christansen E, Rasmussen S et al. Thyroid structure and size and two year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Europ J Endocrinol* 2000; 142: 224-230.
- Nander JB, Gaston EA, Dawber TR. Significance of solitary nontoxic thyroid nodules. Preliminary report. *N Engl J Med* 1954; 251: 970.
- Knudsen N, Bülow J, Laurberg P, Perrild H et al. Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 41-46.
- Hegedüs L, Rasmussen N, Raven V et al. Independent effects of liver disease and chronic effect alcoholism on thyroid function and size: the possibility of a toxic effect of alcohol on the thyroid gland. *Metabolism* 1998; 37: 229-233.
- Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma. The importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 453-460.
- Ashcraft MW, Van Herle AJ Management of thyroid nodules. J. History and physical examination, blood test, x-ray test, and ultrasonography. *Head Neck Surg* 1981; 3: 216-230.
- Fukunari N: The role ultrasonography and Color-Doppler sonography in the diagnosis of thyroid disease. *Thyroidol Clin Exp* 1998; 10: 97-101.
- Szlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Editions Nucleon, Paris 1999: 20-28.
- Kuzdak K, Borowik T, Rybiński K. Wybrane zagadnienia z chirurgii tarczycy, W: *Chirurgia endokrynologiczna*. 61 Zjazd Towarzystwa Chirurgów Polskich, Gdańsk, 2003: 15-21.
- Chapman EM. History of discovery and early use of radioactive iodine. *JAMA* 1983; 250: 2042-2044.
- Królicki L. Medycyna nuklearna. Fundacja im Ludwika Rydygiera, Warszawa, 1996: 353-386.
- Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Zgliczyński S. Standardy leczenia radiojodem łagodnych chorób tarczycy. *Endokrynologia Polska* 2003; 54: 187-193.
- Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, et al. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 197-202.
- Wadaschowski H, Müller D, Georgi P, Tasche L. Induction of TSH receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre, *Clin Endocrinol* 1994; 40: 803-806.
- Huysmans D, Hermús A, Edelbroek M, Radioiodine for non-toxic multinodular goiter. *Thyroid* 1997; 7: 235-239.
- Cooper DS. Clinical review 66, Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1995; 80: 331-335.
- Lewiński A, Laurberg P, Ridgway EC. State-of-the-art approach to the diagnostics and treatment of thyroid nodules - clinical management workshop. 11th International Congress of Endocrinology. Sydney.
- Wesche MF, Tiel V, Lip P, Smits NJ et al. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 998-1005.
- Greenspan SL, Greenspan TJ. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *AIM* 1999; 130: 750-758.
- Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart* 1996; 75: 363-368.
- Lewiński A. Aktualne poglądy na temat standardów diagnostyki i leczenia L-tyroksyną pojedynczych nietoksycznych guzów tarczycy i nietoksycznego wola wieloguzkowego. *Wiad Lek* 2001 54; 1: 21-29.
- Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. *Radiology* 1990; 175: 827-829.
- Monzani F, Caraccio N, Basolo F et al. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules. *Thyroid* 2000; 10: 1087-1092.
- Martino E, Bogazzi F, Pinchera A. Percutaneous ethanol injection therapy for thyroid diseases. *Thyroid International* 2000; 5: 396-406.
- Livraghi T. Treatment of hepatocellular carcinoma by interventional methods. *Eur Radiol* 2001; 11: 2207-2219.
- Giovannini M. Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis. *Semin Oncol* 2002; 29: 192-195.
- Karstrup S, Transbol I, Holm HH, et al. Ultrasound-guided chemical parathyroidectomy in patient with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Br J Radiol* 1989; 67: 1037-1043.
- Solbiati L, Giangrande A, De Pra L, et al. Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumours under US guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism. *Radiology* 1995; 155: 607-610.
- Rossi R, Savastano S, Tommasselli AP et al. Percutaneous computed tomography - guided ethanol injection in aldosterone - producing adrenocortical adenoma. *J Endocrinol* 1995; 132: 302-305.
- Bean WJ. Renal cysts: treatment with alcohol. *Radiology* 1981; 138: 329-331.
- Lippi F, Ferrari C, Manetti L et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of Italian multicenter study, The Multicenter Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3261-3264.
- Martino E, Murtas ML, Loviselli A et al. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *Surgery* 1992; 112: 1161-1165.
- Papini E, Panunzi C, Pacella CM et al. Percutaneous ultrasound - guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 411-416.
- Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C et al. Treatment of autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: four years experience. *Radiology* 1994; 190: 529-533.
- Spiezia S, Cerbone G, Assanti AP et al. Power Doppler ultrasonographie assistance in percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 39-46.
- Brkljacic B, Sucic M, Bozikov V et al. Treatment of autonomous and toxic thyroid adenomas by percutaneous ultrasound guided ethanol injection. *Acta Radiol* 2001; 42: 477-481.

46. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR et al. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic nodule: long-term study. *Thyroid* 2000; 10: 985-989.
47. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR et al. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3905-3907.
48. Goletti O, Monzani F, Lenziardi M et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 175-178.
49. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedüs L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid, cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 830-835.
50. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* 1999; 9: 225-233.
51. Komorowski J, Kuzdak K, Pomorski L, et al. 1998. Percutaneous ethanol injection in treatment of benign nonfunctional nodules. *Cytobios* 1998;95:143-150.
52. Monzani F, Lippi F, Goletti O et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 800-802.
53. Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery. Five-year follow-up study. *Thyroid* 1999; 9: 763-767.
54. Cerbone G., Spiezia S., Colao A. et al: Percutaneous ethanol injection under power Doppler ultrasound assistance in the treatment autonomously functioning thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 752-759
55. Zingrillo M., Modoni S., Conte M. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med* 2003; 44: 207-210
56. Bartos M, Kuzdak K, Kukulski K, Narębski J, Pomorski L. Leczenie pojedynczych nadczynnych guzków tarczycy przez skórnych iniekcjami etanolu, *Wiad Lek* 2000,1-2, 22-28.
57. Huysmans DA, Nieuwlaet WA, Erdstieck RJ et al. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in nontoxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3592-3596.
58. Bartalena L, Brogini S, Grasso L et al. Interleukin – 6: a marker of thyroid – destructive process?. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1424-1427.
59. Hegedüs L, Hansen JM, Karstrup S, Tetracycline for sclerosis of thyroid cysts A randomized study. *Arch Intern Med.* 1988, 148: 1116-1118.
60. Garg MK, Satija L, Khanna SK, et al. Intracystic tetracycline therapy for hypofunctioning cystic thyroid nodules *J Assoc Physicians India* 2000 48:891-894.
61. Antonnelli A, Campotelli A, Di Vito A, et al. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts *Clin Investig* 1994; 72: 971-974.
62. Monzani F, Lippi F, Goletti O, et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 800-802.
63. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, D Aloiso L et al, Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid* 1996; 6: 403-408.
64. Chu Ch, Chuang MJ, Wang MC, et al. Sclerotherapy of thyroid cystic nodules *J Formos Med Assoc.* 2003,102:625-630.
65. Verde G. Grave's disease after percutaneous ethanol injection for the treatment of autonomous thyroid adenoma. *J Endocrinol Metab* 1998; 21: 334-335.
66. Grimaldi F, Bertolissi F. PEI treatment of autonomous thyroid nodule (ATN) and Grave's disease *J. Endocrinol Invest* 1998; 21: 198.